

# Analiza hematoloških parametara u djece s bronholitom uzrokovanim respiratornim sincicijalnim virusom

---

Šomoljanski, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:681336>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Šomoljanski**

**ANALIZA HEMATOLOŠKIH  
PARAMETARA U DJECE S  
BRONHIOLITISOM UZROKOVANIM  
RESPIRATORNIM SINCICIJALNIM  
VIRUSOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Šomoljanski**

**ANALIZA HEMATOLOŠKIH  
PARAMETARA U DJECE S  
BRONHIOLITISOM UZROKOVANIM  
RESPIRATORNIM SINCICIJALNIM  
VIRUSOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u: Opća županijska bolnica Požega, Odjel pedijatrije

Mentor rada: prof. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, specijalist pedijatrije, dr. med.

Rad ima 30 listova i 8 tablica.

## Zahvala

Velike zahvale mentorici, profesorici Andrei Šimić Klarić, dr. med., na stručnom vodstvu i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom studija.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Respiratorni sincicijalni virus .....	1
1.1.1. Patogeneza i epidemiologija.....	1
1.2. Bronhiolitis .....	2
1.2.1. Klinička slika .....	2
1.2.2. Dijagnoza.....	3
1.2.3. Liječenje .....	4
1.3. Hematološki parametri kod infekcija .....	5
2. HIPOTEZA .....	6
3. CILJEVI.....	7
4. ISPITANICI I METODE.....	8
4.1. Ustroj istraživanja .....	8
4.2. Ispitanici .....	8
4.3. Metode.....	8
4.4. Statističke metode .....	8
5. REZULTATI.....	9
6. RASPRAVA .....	17
7. ZAKLJUČAK .....	22
8. SAŽETAK .....	23
9. SUMMARY .....	24
10. LITERATURA .....	25
11. ŽIVOTOPIS .....	30

## POPIS KRATICA

ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
CCA	prema engl. <i>chimpanzee coryza agent</i>
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (prema engl. <i>continuous positive airway pressure</i> )
CRP	C-reaktivni protein
DKS	diferencijalna krvna slika
EIA	enzimski imuno test (prema engl. <i>enzyme immunoassay</i> )
EVLW	volumen ekstravaskularne tekućine u plućima ( prema engl. <i>extravascular lung water</i> )
HFNC	nosne kanile visokog protoka (prema engl. <i>high-flow nasal cannulae</i> )
HIV	prema engl. <i>human immunodeficiency virus</i>
KGF	keratinocitni čimbenik rasta (prema engl. <i>keratinocyte growth factor</i> )
KKS	kompletna krvna slika
MCH	prosječna količina hemoglobina u eritrocitu (prema engl. <i>mean cell hemoglobin</i> )
MCHC	prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (prema engl. <i>mean cell hemoglobin concentration</i> )
MCV	prosječni volumen eritrocita (prema engl. <i>mean cell volume</i> )
MPV	prosječni volumen trombocita (prema engl. <i>mean platelet volume</i> )
PDW	širina distribucije trombocita (prema engl. <i>platelet distribution width</i> )
RDW	raspodjela eritrocita po volumenu (prema engl. <i>red cell distribution width</i> )
RNA	prema engl. <i>ribonucleic acid</i>
RSV	respiratorni sincicijalni virus
RT-PCR	lančana reakcija polimeraze sa reverznom transkripcijom (prema engl. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> )

SARS-CoV-2 prema engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

VILI ventilatorom uzrokovane ozljede pluća (prema engl. *ventilator-induced lung injury*)



## 1. UVOD

### 1.1. Respiratorni sincicijalni virus

Respiratorni sincicijalni virus (RSV) najčešći je patogen koji dovodi do hospitalizacije dojenčadi s bolestima dišnog sustava (1). To je RNA virus koji pripada porodici *Pneumovirinae*. Virus je prvi puta izoliran 1956. godine iz brisa ždrijela čimpanze te opisan pod imenom CCA (engl. *chimpanzee coryza agent*). Ubrzo nakon toga pronađen je i kod djece s bolestima dišnog sustava te preimenovan u današnji naziv (2, 3).

#### 1.1.1. Patogeneza i epidemiologija

Respiratorni sincicijalni virus širi se kapljično; kašljanjem ili kihanjem zaražene osobe. Udisanjem čestica aerosola, virus ulazi u dišni sustav te se replicira u epitelnim stanicama. O veličini virusa ovisi hoće li se čestice aerosola zadržati u epitelnim stanicama nazofarinksa ili će se proširiti u donje dijelove dišnog sustava. Čestice manje od 5  $\mu\text{m}$  mogu prodrijeti do alveolarnih prostora. RSV je veličine 150 – 300 nm što mu omogućava širenje čitavim dišnim sustavom pa može uzrokovati bolest gornjeg, ali i donjeg dijela dišnog sustava. Osim udisanjem čestica aerosola, virus se širi i posredno preko ruku ili kontaminiranih površina. Ulazno mjesto virusa su nos i oči (4, 5).

Djeca se obično zaraze nakon kontakta sa zaraženim članovima obitelji koji imaju simptome infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Inkubacijsko razdoblje do pojave simptoma je 3 – 7 dana. Djeca zaražena ovim virusom nastavljaju širiti virus nekoliko dana ili tjedana nakon kliničkog poboljšanja i otpusta iz bolnice što dovodi do daljnjeg širenja zaraze. Na odjelima pedijatrije, zaraženo bolničko osoblje izvor je širenja nozokomijalnih infekcija. RSV se u područjima umjerene klime počinje širiti krajem jeseni i početkom zime. Vrhunac epidemije na sjevernoj hemisferi obično je u siječnju ili veljači. U tropskim područjima virus se širi tijekom kišnih razdoblja (3, 6).

U razvijenim zemljama, bronhiolitis uzrokovan RSV-om vodeći je uzrok hospitalizacije tijekom prve godine života djeteta (7). Najčešće se javlja u dobi od 3 do 6 mjeseci (8). Do navršene druge godine života 95 % djece seropozitivno je na RSV (9). Nakon primarne infekcije, mogu se pojaviti reinfekcije koje su blažeg tijeka te ne zahvaćaju donje dijelove dišnog sustava. Reinfekcija može uzrokovati pneumoniju kod imunokompromitiranih osoba, kod osoba sa kardiopulmonalnim bolestima te kod starijih osoba sa komorbiditetima (6).

## 1.2. Bronhiolitis

Bronhiolitis je najčešća bolest donjeg dijela dišnog sustava kod djece mlađe od dvije godine (10). Najčešći uzročnik bronhiolitisa je RSV. Osim RSV-a, bronhiolitis mogu uzrokovati virus parainfluenze, virus influence, rinovirus i adenovirus. Nedavno identificirani uzročnici bronhiolitisa su humani metapneumovirus i bocavirus. Istovremeno mogu biti prisutna dva virusa uzročnika, a najčešće se radi o koinfekciji respiratornim sincicijalnim virusom i rinovirusom. Uzročnik bronhiolitisa može biti i bakterija *Mycoplasma pneumoniae* (11 – 13).

### 1.2.1. Klinička slika

Početni simptomi RSV bronhiolitisa nalik su prehladi te uključuju rinoreju i kašalj. Nakon 3 do 7 dana javljaju se dispneja, povišena tjelesna temperatura, iritabilnost i smanjen apetit. Napredovanjem bolesti dolazi do tahipneje, širenja nosnica, uvlačenja međurebrenih prostora i paradoksalnog abdominalnog disanja. Perkusijom se može utvrditi hipersonoran zvuk koji nastaje zbog nakupljanja zraka u plućima. Fenomen sipnje (prema engl. *wheezing*) najbolje se čuje auskultacijom, ali moguće ga je uočiti i bez upotrebe stetoskopa. Tijekom ekspirija nad plućima se čuju zvižduci, a tijekom inspirija krepitacije. Produljeni ekspirij, cijanoza, hipoksija i respiratorna insuficijencija ukazuju na teži oblik bolesti (11, 14).

Kliničko poboljšanje obično nastupa nakon 2 – 3 dana od dana hospitalizacije, no zvižduci tijekom disanja mogu biti prisutni nekoliko dana ili tjedana nakon ozdravljenja. Duži boravak u bolnici zahtijevaju pacijenti mlađi od 6 tjedana i pacijenti sa početnim zasićenjem kisika manjim od 90 % (11). Pogoršanjem simptoma nastaje respiratorno zatajenje te akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). ARDS je životno ugrožavajuće stanje karakterizirano difuznim oštećenjem alveola, smanjenom popustljivošću pluća, povećanim volumenom ekstravaskularne tekućine u plućima (EVLW, prema engl. *extravascular lung water*) i teškom hipoksemijom (15). Više od 50 % slučajeva ARDS-a uzrokovano je infekcijama, a najčešći patogeni uzročnik je RSV. Koinfekcija bakterijom i RSV-om povećava rizik za razvoj ARDS-a. ARDS je indikacija za liječenje u jedinici intenzivne skrbi (16). Provodi se mehanička ventilacija s ciljem smanjenja ventilatorom uzrokovane ozljede pluća (VILI, prema engl. *ventilator-induced lung injury*). Farmakološki pristup, koji uključuje  $\beta$ 2 agoniste, statine i keratinocitni čimbenik rasta (KGF, prema engl. *keratinocyte growth factor*), nije se pokazao učinkovitim, a može i naštetiti pacijentu (17).

Rizični čimbenici povezani s razvojem teže kliničke slike su dob manja od 5 mjeseci, anomalije dišnog sustava, kongenitalni poremećaji imunodeficijencije, bronhopulmonalna

displazija i neuromuskularne bolesti (18). Povećan rizik za razvoj težeg oblika bronhiolitisa te potrebu bolničkog liječenja imaju nedonošćad, djeca porođajne težine manje od 2,5 kg, dječaci, djeca izložena dimu cigareta tijekom trudnoće, djeca s prisutnom atopijom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, djeca koja nisu dojena te djeca u mnogobrojnoj obitelji (više od 7 osoba u kućanstvu). Čimbenici koji se također povezuju s težim oblikom bolesti su niska razina obrazovanja roditelja, pasivno pušenje, zagađen zrak u zatvorenom prostoru, prisutnost HIV (prema engl. *human immunodeficiency virus*) infekcije kod djeteta, višeplodna trudnoća te pothranjenost (19). Djeci s kongenitalnim srčanim greškama ili kroničnim plućnim bolestima češće je potrebno liječenje u jedinici intenzivne skrbi (8).

RSV je vodeći uzrok smrti u pedijatrijskoj populaciji, a > 99 % slučajeva događa se u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (20). Stopa smrtnosti uzrokovane respiratornim sincicijalnim virusom viša je kod prijevremeno rođene djece, djece s kongenitalnim srčanim greškama, kroničnim plućnim bolestima i Downovim sindromom nego kod zdrave djece. Životno ugrožavajuće infekcije javljaju se i kod zdrave djece ukoliko nije dostupna intenzivna skrb (21, 22).

Tijekom RSV infekcije, dijete može imati konjunktivitis, faringitis ili upalu srednjeg uha. Konjunktivitis je prisutan u trećini slučajeva, faringitis različitog intenziteta u 50 % slučajeva te upala srednjeg uha u 5 – 15 % slučajeva RSV bronhiolitisa (11). Atipičnu pneumoniju kod djece mogu uzrokovati virus parainfluence, virus influence, rinovirus, humani metapneumovirus, adenovirus, bakterija *Mycoplasma pneumoniae* i respiratorni sincicijalni virus koji je najčešći uzročnik (23).

### 1.2.2. Dijagnoza

Bronhiolitis se dijagnosticira na temelju anamneze te kliničkih znakova kao što su rinitis, kašalj, fenomen sipnje (prema engl. *wheezing*), uvlačenje međurebrenih prostora, hiperinflacija pluća i tahipneja (23). Simptomi infekcije gornjeg dišnog sustava praćeni simptomima infekcije donjeg dišnog sustava (npr. širenje nosnica, fenomen sipnje) kod djeteta tijekom jeseni i zime jasno upućuju na dijagnozu bronhiolitisa (24).

Aspirat nazofarinksa može biti testiran na specifične virusne uzročnike kao što je RSV. U 70 % slučajeva bronhiolitisa u aspiratu nazofarinksa dokazan je RSV (23). Brzi antigenski testovi, kao što su enzimski imuno test (EIA, prema engl. *enzyme immunoassay*) i imunofluorescentni test, jednostavni su za izvođenje, ali ne mogu otkriti koinfekcije koje su prisutne u 30 % slučajeva RSV bronhiolitisa. Molekularni dijagnostički test, kao što je lančana

reakcija polimeraze sa reverznom transkripcijom (RT-PCR, prema engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*), visoko je osjetljiv i specifičan te ima mogućnost otkrivanja više patogenih uzročnika istovremeno (25, 26). Trenutno RT-PCR metoda može otkriti do 15 respiratornih virusa istovremeno. Zbog toga su molekularne metode detekcije virusne nukleinske kiseline poželjnije u kliničkoj primjeni te zamjenjuju ranije korištene metode (11).

Prilikom postavljanja dijagnoze bronhiolitisa, potrebno je uzeti u obzir da djeca mlađa od 6 tjedana mogu imati apneju kao prvi znak infekcije, bez drugih kliničkih znakova bronhiolitisa (14, 27). Važno je razlikovati bronhiolitis od drugih bolesti povezanih sa fenomenom sipnje (prema engl. *wheezing*). Fizikalnim pregledom teško je razlikovati astmu od bronhiolitisa, ali dob pojave bolesti, vrućica i odsutnost astme u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi glavni su faktori razlike. Bronhiolitis se javlja prvenstveno u prvoj godini života i popraćen je vrućicom, dok se astma javlja u starije djece s prethodnim epizodama sipnje te nije popraćena vrućicom. Kod djece s astmom može biti prisutna vrućica ukoliko je okidač za pogoršanje astme infekcija dišnog sustava (14).

Postoji sklonost pripisivanja svake dispneje kod dojenčadi bronhiolitisu. Diferencijalno dijagnostički treba misliti i na gastroezofagealni refluks, opstrukciju dišnog sustava stranim tijelom te anatomske defekte. Anatomske defekte kao što su vaskularni prstenovi mogu uzrokovati opstrukciju dišnog sustava na raznim mjestima tj. inspiratornu ili ekspiratornu dispneju. Često dijete s anatomskim defektom nema uočljivih poteškoća sve do pojave infekcije dišnog sustava, što otežava dijagnostiku (11). Akutno zatajenje srca također može uzrokovati ekspiratornu dispneju. Za razlikovanje je važna rentgenska slika koja kod srčane insuficijencije prikazuje povećano srce, a kod bronhiolitisa smanjeno (8).

### 1.2.3. Liječenje

Liječenje djece hospitalizirane radi bronhiolitisa većinom je potporno te uključuje praćenje disanja, hidrataciju, kontrolu vrućice i sukciju gornjih dišnih puteva (14). Ako je pulsnom oksimetrijom izmjereno zasićenje kisika manje od 92 %, preporučuje se primjena kisika (28). Kad je zasićenje kisika manje od 90 %, djeca kisik primaju putem nosne kanile visokog protoka (HFNC, prema engl. *high-flow nasal cannulae*). Nije dokazana prednost korištenja nosne kanile visokog protoka u usporedbi s nazalnim kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP, prema engl. *continuous positive airway pressure*) i standardnom oksigenoterapijom (29, 30).

Ne preporučuje se primjena bronhodilatatora, kortikosteroida, ribavirina niti fizioterapijskih mjera. Profilaksa pasivnom imunizacijom provodi se kod djece rođene u dobi od 29 tjedana ili manje te kod djece s kongenitalnim srčanim greškama ili kroničnim plućnim bolestima. Mjesečna primjena palivizumaba, monoklonskog antitijela protiv RSV-a, tijekom epidemijskog pojavljivanja RSV-a pruža zaštitu od težih oblika RSV bronhiolitisa (31).

### 1.3. Hematološki parametri kod infekcija

Kao odgovor na infektivne uzročnike, javlja se reakcija akutne faze. To je nespecifični metabolički i upalni odgovor čiji je cilj ponovno uspostavljanje homeostaze organizma (32). Jedan od reaktanata akutne faze je C-reaktivni protein (CRP) koji tijekom upalnih stanja poraste za barem 25 %, a tijekom bakterijskih infekcija i do 1000 puta (33). Kod bakterijskih je infekcija uobičajena povišena razina CRP-a, a kod virusnih nije (14). CRP se koristi kao klinički pokazatelj akutne upale te za praćenje tijeka bolesti i učinkovitosti liječenja (34).

Kompletna krvna slika (KKS) jedna je od najčešće rađenih laboratorijskih pretraga i često se koristi za potvrđivanje infekcije. Njome određujemo koncentraciju leukocita, eritrocita i trombocita u perifernoj krvi, koncentraciju hemoglobina, hematokrit te eritrocitne parametre. Za razlikovanje virusne i bakterijske infekcije korisna je diferencijalna krvna slika (DKS), koja pokazuje u kojem se postotku različite vrste leukocita nalaze u uzetom uzorku krvi (35).

Leukocitoza je čest znak infekcije, osobito bakterijske te treba potaknuti liječnike na traženje ostalih znakova infekcije (36). Povišena razina neutrofila česta je kod bakterijskih infekcija. U početku razina neutrofila povišena je i kod virusnih infekcija, no to je stanje prolazno (14). Iako je skretanje ulijevo češće kod bakterijskih infekcija, dokazano je da virusne infekcije (npr. virus influence, enterovirus, RSV i rotavirus) također mogu povisiti broj nezrelih neutrofila u krvi. Leukopenija je povezana s raznim bakterijskim i virusnim infekcijama. Kad je uzrokovana virusnim uzročnikom (npr. Epstein-Barr virus, hepatitis A i B, RSV i rubeola), akutne su promjene vidljive unutar 1 do 2 dana od početka infekcije te su često prisutne nekoliko tjedana. Neutropenija je najčešće pridružena virusnim infekcijama i često se otkrije slučajno. Limfocitoza je najčešće povezana s virusnim infekcijama, uključujući infektivnu mononukleozu, citomegalovirus, virus rubeole, virus parotitisa i hepatitis (35). Prolazna limfopenija opisana je kod mnogih virusnih infekcija. Javlja se na početku bolesti i traje 24 – 48 sati (14). Laboratorijske nalaze treba pažljivo tumačiti te promatrati kao dio cjeline koju čine klinički simptomi, ostale pretrage, anamnestički i epidemiološki podaci (35).

2. HIPOTEZA

Elementi kompletne krvne slike i C-reaktivni protein imaju utjecaj na ishod i trajanje bolesti u djece s akutnim bronhiolitisom uzrokovanim respiratornim sincicijalnim virusom.

3. CILJEVI

Ispitati povezanost hematoloških parametara s dobi djeteta, prisutnosti pneumonije, ovisnosti o kisiku i trajanju bolesti.

Istražiti prediktivnu vrijednost elemenata kompletne krvne slike i C-reaktivnog proteina na težinu kliničke slike, trajanje bolesti i ishod liječenja kod oboljele djece.

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj istraživanja

Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 100 djece liječene na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega tijekom vremenskog razdoblja od 22. siječnja 2010. do 2. prosinca 2021. godine. Ispitanici su bila djeca s kliničkom slikom bronhiolitisa i dokazanim respiratornim sincicijalnim virusom u aspiratu nazofarinksa. Isključni kriterij su bile ranije poznate hematološke bolesti (maligne, hereditarne).

#### 4.3. Metode

Podaci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije pohranjene na Odjelu pedijatrije OŽB-a Požega. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, testu na RSV, kompletnoj krvnoj slici i C-reaktivnom proteinu. Također, podaci o prisutnosti pneumonije, primjeni kisika te trajanju bolesti.

#### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika u biokemijskih pokazatelja s obzirom na prisutnost pneumonije ili ovisnosti o kisiku koristili smo Mann Whitney U test. Ocjenu povezanosti trajanja bolesti i dobi pri dijagnozi s biokemijskim pokazateljima ocijenili smo Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*).



## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 100 ispitanika (djeca), od kojih su 58 (58 %) muškog, a 42 (42 %) ženskog spola. Medijan dobi pri dijagnozi RSV je 3 mjeseca (interkvartilnog raspona od 1,6 do 5,9 mjeseci) u rasponu od 0,5 do 15,5 mjeseci. RSV je dokazan u aspiratu nazofarinksa kod 98 (98 %) ispitanika.

Pneumonija je prisutna kod 42 (42 %) ispitanika, o kisiku je ovisno 15 (15 %) ispitanika. Medijan trajanja bolesti je u rasponu od 2 do 23 dana (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

Spol [n (%)]	
Muški	58 (58)
Ženski	42 (42)
RSV dokazan u aspiratu nazofarinksa	98 (98)
Dob (mjeseci) [Medijan (IQR)]	3 (1,6 – 5,9)
Prisutnost pneumonije [n (%)]	42 (42)
Ovisni o kisiku [n (%)]	15 (15)
Trajanje bolesti (dani)[Medijan (IQR)]	9 (6 – 10)

Nema značajne razlike u biokemijskim pokazateljima s obzirom na prisutnost pneumonije (Tablica 2).

Tablica 2. Biokemijski pokazatelji u odnosu na prisutnost pneumonije

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Bez pneumonije	Pneumonija	Ukupno	
Leukociti	11 (8,3 - 13,8)	10,5 (9,1 - 12,8)	10,9 (8,6 - 13,8)	0,90
Eritrociti	4,2 (3,8 - 4,7)	4,4 (3,7 - 4,7)	4,2 (3,8 - 4,7)	0,85
Hemoglobin	117 (106 - 127)	126 (115 - 144)	117 (106,3 - 129,8)	0,07
Hematokrit	0,3 (0,3 - 0,4)	0,4 (0,3 - 0,4)	0,3 (0,3 - 0,4)	0,11
MCV	82,8 (77,2 - 88,6)	87,6 (79,3 - 92,1)	83 (77,4 - 89,4)	0,22
MCH	27,7 (25,8 - 30,2)	31,2 (26,3 - 32,7)	27,7 (26,1 - 31)	0,23
MCHC	340 (332 - 346,3)	344 (331 - 354,5)	341 (332 - 349)	0,36
RDW	13,1 (12,3 - 14,3)	13 (11,9 - 14,4)	13,1 (12,2 - 14,3)	0,84
Trombociti	417 (342,5 - 528,5)	403 (300 - 480)	415,5 (339,5 - 526,8)	0,27
MPV	9,2 (6,7 - 9,8)	7,4 (6,2 - 10,2)	9,1 (6,5 - 9,8)	0,43
% neutrofilnih granulocita	26 (17,3 - 39,3)	29,4 (21,2 - 43,7)	26,7 (17,4 - 39,8)	0,47
% limfocita	54,2 (45,6 - 66,9)	49,9 (41,4 - 69,7)	53,8 (45,1 - 66,9)	0,63
% monocita	12,3 (10,1 - 15,7)	9,3 (6,4 - 14,7)	12,2 (9,7 - 15,6)	0,09
% eozinofilnih granulocita	0,7 (0,2 - 2,2)	1 (0,1 - 5)	0,8 (0,2 - 2,2)	0,73
% bazofilnih granulocita	0,4 (0,3 - 1)	1 (0,4 - 1,3)	0,5 (0,3 - 1)	0,27
CRP	1,7 (0,3 - 9,7)	1,6 (0,6 - 5)	1,7 (0,4 - 9,6)	0,96

\*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja i prisutnost pneumonije, osim u slučaju MPV, gdje značajno svi bolesnici koji imaju pneumoniju imaju vrijednosti MPV u referentnom rasponu, u odnosu na bolesnike bez pneumonije (Fisherov egzakti test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 3 i Tablica 4)).

Tablica 3. Referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na prisutnost pneumonije (1 / 2)

	Broj (%) bolesnika			P*
	Bez pneumonije	Pneumonija	Ukupno	
<b>Leukociti</b>				
Ispod referentnog raspona	2 (2)	0	2 (2)	0,78
Referentni raspon	70 (82)	14 (93)	84 (84)	
Iznad referentnog raspona	13 (15)	1 (7)	14 (14)	
<b>Eritrociti</b>				
Ispod referentnog raspona	23 (27)	7 (47)	30 (30)	0,35
Referentni raspon	54 (64)	7 (47)	61 (61)	
Iznad referentnog raspona	8 (9)	1 (7)	9 (9)	
<b>Hemoglobin</b>				
Ispod referentnog raspona	20 (24)	8 (53)	28 (28)	0,05
Referentni raspon	52 (61)	5 (33)	57 (57)	
Iznad referentnog raspona	13 (15)	2 (13)	15 (15)	
<b>Hematokrit</b>				
Ispod referentnog raspona	18 (21)	7 (47)	25 (25)	0,10
Referentni raspon	54 (64)	6 (40)	60 (60)	
Iznad referentnog raspona	13 (15)	2 (13)	15 (15)	
<b>MCV</b>				
Ispod referentnog raspona	9 (12)	1 (7)	10 (11)	0,25
Referentni raspon	50 (67)	7 (50)	57 (64)	
Iznad referentnog raspona	16 (21)	6 (43)	22 (25)	
<b>MCH</b>				
Ispod referentnog raspona	6 (8)	1 (7)	7 (8)	0,41
Referentni raspon	39 (53)	5 (36)	44 (51)	
Iznad referentnog raspona	28 (38)	8 (57)	36 (41)	
<b>MCHC</b>				
Referentni raspon	59 (81)	11 (79)	70 (80)	> 0,99
Iznad referentnog raspona	14 (19)	3 (21)	17 (20)	
<b>RDW</b>				
Ispod referentnog raspona	13 (18)	1 (7)	14 (16)	0,45
Referentni raspon	58 (82)	13 (93)	71 (84)	
<b>Trombociti</b>				
Referentni raspon	51 (60)	5 (33)	56 (56)	0,09
Iznad referentnog raspona	34 (40)	10 (67)	44 (44)	
<b>MPV</b>				
Ispod referentnog raspona	23 (33)	0	23 (28)	<b>0,02</b>
Referentni raspon	44 (64)	14 (100)	58 (70)	
Iznad referentnog raspona	2 (3)	0	2 (2)	

\* $\chi^2$  test

Tablica 4. Referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na prisutnost pneumonije (2 / 2)

	Broj (%) bolesnika			P*
	Bez pneumonije	Pneumonija	Ukupno	
% neutrofilnih granulocita				
Ispod referentnog raspona	28 (35)	7 (47)	35 (37)	0,40
Referentni raspon	52 (65)	8 (53)	60 (63)	
% limfocita				
Referentni raspon	51 (64)	7 (47)	58 (61)	0,26
Iznad referentnog raspona	29 (36)	8 (53)	37 (39)	
% monocita				
Ispod referentnog raspona	2 (3)	0	2 (2)	0,47
Referentni raspon	43 (54)	11 (73)	54 (57)	
Iznad referentnog raspona	35 (44)	4 (27)	39 (41)	
% eozinofilnih granulocita				
Referentni raspon	67 (89)	14 (93)	81 (90)	> 0,99
Iznad referentnog raspona	8 (11)	1 (7)	9 (10)	
% bazofilnih granulocita				
Referentni raspon	67 (96)	14 (100)	81 (96)	> 0,99
Iznad referentnog raspona	3 (4)	0	3 (4)	
CRP				
Referentni raspon	47 (63)	13 (87)	60 (67)	0,07
Iznad referentnog raspona	28 (37)	2 (13)	30 (33)	

\* $\chi^2$  test

S obzirom na ovisnost o kisiku, značajno su niže vrijednosti eritrocita u skupini koja je ovisna o kisiku (Mann Whitney U test, P = 0,03), u odnosu na ispitanike koji nisu ovisni o kisiku. U ostalim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika s obzirom na ovisnost o kisiku (Tablica 5).

Tablica 5. Biokemijski pokazatelji u odnosu na ovisnost o kisiku

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Nije ovisan o kisiku	Ovisan o kisiku	Ukupno	
Leukociti	11 (8 - 12,6)	10,8 (9 - 14,3)	10,9 (8,6 - 13,8)	0,30
Eritrociti	4,5 (4,1 - 4,9)	4,2 (3,6 - 4,6)	4,2 (3,8 - 4,7)	<b>0,03</b>
Hemoglobin	118 (112,5 - 132,5)	117 (105 - 127)	117 (106,3 - 129,8)	0,17
Hematokrit	0,4 (0,3 - 0,4)	0,3 (0,3 - 0,4)	0,3 (0,3 - 0,4)	0,11
MCV	82,5 (76,8 - 87,2)	83,4 (77,4 - 90,1)	83 (77,4 - 89,4)	0,48
MCH	27,5 (25,7 - 30,2)	28,2 (26,1 - 31,7)	27,7 (26,1 - 31)	0,37
MCHC	338 (332,5 - 346)	342 (331 - 349)	341 (332 - 349)	0,40
RDW	13,2 (12,5 - 13,6)	13,1 (12 - 14,3)	13,1 (12,2 - 14,3)	0,84
Trombociti	404 (306 - 491)	427 (351 - 530)	415,5 (339,5 - 526,8)	0,12
MPV	9,2 (7,9 - 10)	8,9 (6,4 - 9,8)	9,1 (6,5 - 9,8)	0,33
% neutrofilnih granulocita	24,9 (16,9 - 39,3)	27 (18,5 - 40,1)	26,7 (17,4 - 39,8)	0,56
% limfocita	57,6 (47,4 - 67,2)	53,6 (43,7 - 65,8)	53,8 (45,1 - 66,9)	0,34
% monocita	12,1 (9,8 - 15,2)	12,3 (9,5 - 15,8)	12,2 (9,7 - 15,6)	0,73
% eozinofilnih granulocita	0,7 (0,2 - 2,6)	0,8 (0,2 - 2,2)	0,8 (0,2 - 2,2)	0,86
% bazofilnih granulocita	0,5 (0,3 - 0,9)	0,5 (0,3 - 1,1)	0,5 (0,3 - 1)	0,79
CRP	1,7 (0,4 - 9,7)	1,7 (0,4 - 9,6)	1,7 (0,4 - 9,6)	0,96

\*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja i ovisnosti o kisiku, osim u slučaju trombocita, gdje značajno više bolesnika ovisnih o kisiku imaju vrijednosti trombocita iznad referentnog raspona, u odnosu na bolesnike koji nisu ovisni o kisiku ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 6 i Tablica 7).

Tablica 6. Referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na ovisnost o kisiku (1/2)

	Broj (%) bolesnika			P*
	Nije ovisan o kisiku	Ovisan o kisiku	Ukupno	
<b>Leukociti</b>				
Ispod referentnog raspona	1 (3)	1 (2)	2 (2)	> 0,99
Referentni raspon	31 (84)	53 (84)	84 (84)	
Iznad referentnog raspona	5 (14)	9 (14)	14 (14)	
<b>Eritrociti</b>				
Ispod referentnog raspona	10 (27)	20 (32)	30 (30)	0,81
Referentni raspon	23 (62)	38 (60)	61 (61)	
Iznad referentnog raspona	4 (11)	5 (8)	9 (9)	
<b>Hemoglobin</b>				
Ispod referentnog raspona	8 (22)	20 (32)	28 (28)	0,47
Referentni raspon	22 (59)	35 (56)	57 (57)	
Iznad referentnog raspona	7 (19)	8 (13)	15 (15)	
<b>Hematokrit</b>				
Ispod referentnog raspona	7 (19)	18 (29)	25 (25)	0,47
Referentni raspon	23 (62)	37 (59)	60 (60)	
Iznad referentnog raspona	7 (19)	8 (13)	15 (15)	
<b>MCV</b>				
Ispod referentnog raspona	4 (14)	6 (10)	10 (11)	0,55
Referentni raspon	19 (68)	38 (62)	57 (64)	
Iznad referentnog raspona	5 (18)	17 (28)	22 (25)	
<b>MCH</b>				
Ispod referentnog raspona	1 (4)	6 (10)	7 (8)	0,08
Referentni raspon	18 (69)	26 (43)	44 (51)	
Iznad referentnog raspona	7 (27)	29 (48)	36 (41)	
<b>MCHC</b>				
Referentni raspon	23 (88)	47 (77)	70 (80)	0,22
Iznad referentnog raspona	3 (12)	14 (23)	17 (20)	
<b>RDW</b>				
Ispod referentnog raspona	6 (25)	8 (13)	14 (16)	0,21
Referentni raspon	18 (75)	53 (87)	71 (84)	
<b>Trombociti</b>				
Referentni raspon	26 (70)	30 (48)	56 (56)	<b>0,03</b>
Iznad referentnog raspona	11 (30)	33 (52)	44 (44)	
<b>MPV</b>				
Ispod referentnog raspona	8 (35)	15 (25)	23 (28)	0,38
Referentni raspon	14 (61)	44 (73)	58 (70)	
Iznad referentnog raspona	1 (4)	1 (2)	2 (2)	

\* $\chi^2$  test

Tablica 7. Referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na ovisnost o kisiku (2/2)

	Broj (%) bolesnika		Ukupno	P*
	Nije ovisan o kisiku	Ovisan o kisiku		
% neutrofilnih granulocita				
Ispod referentnog raspona	8 (25)	27 (43)	35 (37)	0,12
Referentni raspon	24 (75)	36 (57)	60 (63)	
% limfocita				
Referentni raspon	21 (66)	37 (59)	58 (61)	0,66
Iznad referentnog raspona	11 (34)	26 (41)	37 (39)	
% monocita				
Ispod referentnog raspona	1 (3)	1 (2)	2 (2)	0,14
Referentni raspon	22 (69)	32 (51)	54 (57)	
Iznad referentnog raspona	9 (28)	30 (48)	39 (41)	
% eozinofilnih granulocita				
Referentni raspon	28 (93)	53 (88)	81 (90)	0,71
Iznad referentnog raspona	2 (7)	7 (12)	9 (10)	
% bazofilnih granulocita				
Referentni raspon	25 (93)	56 (98)	81 (96)	0,24
Iznad referentnog raspona	2 (7)	1 (2)	3 (4)	
CRP				
Referentni raspon	20 (63)	40 (69)	60 (67)	0,64
Iznad referentnog raspona	12 (38)	18 (31)	30 (33)	

\* $\chi^2$  test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost dobi pri dijagnozi RSV bronhiolitis i trajanja bolesti s hematološkim parametrima.

Djeca starije dobi, imaju veće vrijednosti eritrocita (Rho = 0,365) i % neutrofilnih granulocita (Rho = 0,220), a niže vrijednosti MCV (Rho = - 0,882), MCH (Rho = -0,895), MCHC (Rho = - 0,542), RDW (Rho = - 0,224), trombocita (Rho = - 0,205), MPV (Rho = - 0,293), % monocita (Rho = - 0,222) i % bazofilnih granulocita (Rho = - 0,293).

Što su više vrijednosti MCV (Rho = 0,345), MCH (Rho = 0,247) i trombocita, a niže vrijednosti MPV (Rho = - 0,234), to je i dulje trajanje bolesti (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost dobi pri dijagnozi, trajanja bolesti s biokemijskim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Dob pri dijagnozi RSV bronhiolitisa	Trajanje bolesti (dani)
Leukociti	0,047 (0,64)	0,084 (0,41)
Eritrociti	<b>0,365 (&lt; 0,001)</b>	- 0,19 (0,06)
Hemoglobin	- 0,177 (0,08)	0,005 (0,96)
Hematokrit	- 0,076 (0,45)	0,012 (0,90)
MCV	<b>- 0,882 (&lt; 0,001)</b>	<b>0,345 (&lt; 0,001)</b>
MCH	<b>- 0,895 (&lt; 0,001)</b>	<b>0,247 (0,02)</b>
MCHC	<b>- 0,542 (&lt; 0,001)</b>	- 0,017 (0,88)
RDW	<b>- 0,224 (0,04)</b>	0,001 (> 0,99)
Trombociti	<b>- 0,205 (0,04)</b>	<b>0,221 (0,03)</b>
MPV	<b>- 0,293 (0,01)</b>	<b>- 0,234 (0,03)</b>
% neutrofilnih granulocita	<b>0,220 (0,03)</b>	- 0,012 (0,91)
% limfocita	- 0,107 (0,30)	0,012 (0,91)
% monocita	<b>- 0,222 (0,03)</b>	- 0,02 (0,85)
% eozinofilnih granulocita	<b>- 0,293 (0,01)</b>	- 0,089 (0,40)
% bazofilnih granulocita	0,087 (0,43)	0,164 (0,14)
CRP	0,182 (0,09)	0,118 (0,27)



## 6. RASPRAVA

Bronhiolitis uzrokovan respiratornim sincicijalnim virusom najčešća je bolest donjeg dijela dišnog sustava kod djece te najčešći uzrok hospitalizacije dojenčadi (37, 38). Prospektivnom studijom provedenom u razdoblju od 2011. do 2013. godine u Argentini, utvrđeno je da je RSV bronhiolitis najčešći uzrok postneonatalnog respiratornog zatajenja i smrtnosti u bolnici u kojoj je studija provedena (39). Većina smrtnih slučajeva povezanih s RSV bronhiolitisom događa se u zemljama u razvoju (38). U razvijenim zemljama, stopa smrtnosti je niža te povezana s kongenitalnim srčanim greškama, kroničnim plućnim bolestima, Downovim sindromom i prijevremenim porodom (40). Jedan od ciljeva provedenog istraživanja bio je istražiti prediktivnu vrijednost elemenata kompletne krvne slike i C-reaktivnog proteina na težinu kliničke slike, trajanje bolesti i ishod liječenja kod oboljele djece, kako bi se pravovremeno dijagnosticirali i liječili teži oblici bolesti.

Istraživanje je provedeno na 100 djece liječene na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega u razdoblju od 22. siječnja 2010. do 2. prosinca 2021. godine. Medijan dobi iznosio je 3 (interkvartilnog raspona od 1,6 do 5,9) mjeseca, što odgovara dobi u kojoj se očekuje pojava bronhiolitisa (8). U provedenom istraživanju, od 100 ispitanika 58 (58 %) je muškog, a 42 (42 %) ženskog spola. Taj je rezultat u skladu s istraživanjem provedenim 2016. godine gdje je medijan dobi 3 (interkvartilnog raspona od 2 do 5 mjeseci) te je 59 % ispitanika muškog spola (41). Istraživanje provedeno u Qataru 2017. godine pokazuje slične rezultate, od 369 ispitanika 247 (66,9 %) je muškog, a 122 (33,1 %) ženskog spola (42). Istraživanjem provedenim u Ujedinjenim Arapskim Emiratima 2021. godine utvrđen je omjer spolova 1,5 : 1 u korist dječaka (43).

RSV je dokazan u aspiratu nazofarinksa kod 98 (98 %) ispitanika s kliničkom slikom bronhiolitisa, što potvrđuje da je RSV najčešći patogeni uzročnik bronhiolitisa kod djece (12). Istraživanjem provedenim 2016. godine u Bostonu i Houstonu, respiratorni sincicijalni virus dokazan je kod 78 %, rinovirus kod 8 %, a koinfekcija respiratornim sincicijalnim virusom i rinovirusom kod 14 % ispitanika (41).

Pneumonija je bila prisutna u 42 % ispitanika, a o kisiku je bilo ovisno 15 % ispitanika. Medijan trajanja bolesti iznosio je 9 (interkvartilnog raspona od 6 do 10) dana, što se razlikuje od istraživanja koje su proveli Frank D. Petruzella i Marc H. Gorelick u Wisconsinu. U tom je istraživanju medijan trajanja bolesti iznosio 15 (interkvartilnog raspona od 11 do 19) dana.

Njihovim je istraživanjem još utvrđeno da ispitanici s prisutnošću atopije u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju medijan trajanja bolesti 18 (interkvartilnog raspona od 15,5 do 24) dana (44).

U provedenom istraživanju ispitivala se povezanost hematoloških parametara i prisutnosti pneumonije. Hematološki parametri koji su promatrani su koncentracija leukocita, eritrocita i trombocita u perifernoj krvi, koncentracija hemoglobina, hematokrit te eritrocitni parametri – prosječni volumen eritrocita (MCV, prema engl. *mean cell volume*), prosječna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH, prema engl. *mean cell hemoglobin*), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (MCHC, prema engl. *mean cell hemoglobin concentration*) i raspodjela eritrocita po volumenu (RDW, prema engl. *red cell distribution width*). Promatrani su i prosječni volumen trombocita (MPV, prema engl. *mean platelet volume*), % neutrofilnih granulocita, % limfocita, % monocita, % eozinofilnih granulocita, % bazofilnih granulocita te C-reaktivni protein. Prosječni volumen trombocita (MPV, prema engl. *mean platelet volume*) mjera je njihove dimenzije koju automatski hematološki analizator izračuna na temelju raspodjele volumena trombocita tijekom rutinskog morfološkog testa krvi. U fiziološkim uvjetima, MPV je obrnuto proporcionalan broju trombocita. To znači da je povećano stvaranje trombocita popraćeno smanjenjem prosječnog volumena trombocita. U raznim patološkim stanjima, ovaj je omjer poremećen (45). Čimbenici koji stimuliraju koštanu srž, uključujući upalu i infekciju, mogu dovesti do promjena u volumenu i broju trombocita. Kad je koštana srž stimulirana, povećava se proizvodnja trombocita te je promjer mladih trombocita veći u usporedbi sa zrelim trombocitima. To rezultira povećanjem MPV-a i širine distribucije trombocita (PDW, prema engl. *platelet distribution width*). Promjene MPV-a zabilježene su prije promjena broja trombocita. Stoga, promjena MPV-a mogla bi biti korisna u otkrivanju upale u ranom stadiju (46). Promjene MPV-a zabilježene su u kardiovaskularnim bolestima, cerebrovaskularnoj ishemiji, kroničnom bubrežnom zatajenju, Crohnoj bolesti, ulceroznom kolitisu, reumatoidnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, dijabetesu, metaboličkom sindromu, hipertenziji, infekcijama mokraćnog sustava i akutnom apendicitisu (47). Razlika u volumenu trombocita primijećena je i kod respiratornih bolesti popraćenih upalnim stanjem. Reaktivna trombocitoza uočena je kod tuberkuloze, u kojoj su povećan broj i veličina trombocita povezani s intenzitetom upale. Tijekom pogoršanja bolesti, MPV je značajno smanjen što je uzrokovano povećanim brojem trombocita i njihovim ubrzanim trošenjem (46).

U ovom istraživanju nije utvrđena značajna razlika u biokemijskim pokazateljima s obzirom na prisutnost pneumonije. Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja i prisutnost pneumonije, osim u slučaju MPV, gdje značajno svi bolesnici koji imaju pneumoniju imaju vrijednosti MPV u referentnom rasponu, u odnosu na bolesnike bez pneumonije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ). Potaknuti slučajnim pronalaskom vrlo niskog MPV-a kod djeteta s RSV infekcijom, Andrew A. Renshaw, Barbara Drago, Norma Toraya i Edwin W. Gould 2013. godine proveli su istraživanje o povezanosti MPV-a i RSV infekcije (48). Dotad je samo nekoliko studija ispitalo učinak infekcije na MPV. Na životinjskom modelu, endotoksemija je bila povezana s povišenim MPV-om (48). Kod ljudi, infekcija bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* također je povezana s povišenim MPV-om koji se snižava liječenjem (50). Povišen MPV pronađen je i kod krimsko – kongoanske hemoragijske groznice (51). Snižen MPV povezan je sa sepsom (52), infekcijom parazitima *Ancylostoma duodenale* (53) i *Trichinella spiralis* (54). U ranije navedenom istraživanju, utvrđeno je da je RSV infekcija povezana sa sniženim MPV-om. Taj je podatak koristan kod djece koja su podvrgnuta postupku bronhoskopije radi pretpostavljene pneumonije ili opstrukcije dišnog sustava. Naime, snižen MPV osjetljiv je i specifičan pokazatelj infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (48).

Istraživanjem provedenim u Kini 2020. godine ispitivana je povezanost hematoloških parametara i težine bolesti kod pacijenata sa SARS-CoV-2 (prema engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) infekcijom. Rezultati istraživanja pokazali su da je povišen omjer neutrofila i limfocita (NLR, prema engl. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*) pokazatelj težine bolesti kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom te da može nadopuniti standardne postupke u prepoznavanju pacijenata s visokim rizikom za razvoj težeg oblika bolesti (55). Iako je kod odraslih sa SARS-CoV-2 infekcijom prognostički značaj hematoloških parametara često predmet istraživanja, kod djece to nije slučaj. Kod odraslih s težim oblikom bolesti limfopenija je čest nalaz, a leukocitoza s neutrofilijom smatra se nepovoljnim prognostičkim čimbenikom. Promjene koncentracije leukocita, a posebno limfopenija, rjeđe su zabilježene kod djece sa SARS-CoV-2 infekcijom. Razlog tomu vjerojatno je njihov nezreo imunološki sustav. Kada su hematološke abnormalnosti otkrivene, najčešće se radilo o leukopeniji. Limfopenija je pronađena uglavnom kod hospitalizirane starije djece. Kod novorođenčadi i dojenčadi, najčešće hematološka abnormalnost je limfocitoza. Iz toga možemo zaključiti da kod djece na koncentraciju leukocita osim težine bolesti utječe i dob djeteta. Anemija i trombocitopenija rijetko su pronađene kod djece sa COVID-19 bolesti. Kod odraslih,

SARS-CoV-2 infekcija često je povezana s hiperkoagulabilnošću krvi, a kod djece je to rijetka komplikacija koja se pojavljuje u sklopu multisistemskog upalnog sindroma (56).

U ovom istraživanju nije utvrđena značajna razlika u biokemijskim pokazateljima s obzirom na ovisnost o kisiku, osim u slučaju eritrocita. S obzirom na ovisnost o kisiku, značajno su niže vrijednosti eritrocita u skupini koja je ovisna o kisiku (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), u odnosu na ispitanike koji nisu ovisni o kisiku. Istraživanje provedeno 2020. godine pokazalo je da je anemija čest nalaz kod pacijenata hospitaliziranih radi COVID-19 bolesti (57). Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja i ovisnosti o kisiku, osim u slučaju trombocita, gdje značajno više bolesnika ovisnih o kisiku imaju vrijednosti trombocita iznad referentnog raspona, u odnosu na bolesnike koji nisu ovisni o kisiku ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ). Izraelskim istraživanjem provedenim 2010. godine utvrđeno je da je RSV bronhiolitis kod djece dobi manje od 4 mjeseca povezan s trombocitozom (58). Mehanizam kojim infekcije uzrokuju trombocitozu nije jasan. Neki autori navode hipoksiju i anemiju kao moguće uzročnike. U Japanu je provedeno istraživanje na 345 pacijenata sa infekcijama respiratornim sincicijalnim virusom, virusom ospica, adenovirusom i humanim herpesvirusom 6. Rezultati istraživanja pokazali su da je koncentracija trombocita viša kod pacijenata s RSV infekcijom nego drugih respiratornih infekcija. Od 29 pacijenata s trombocitozom, 24 (82,8 %) je imalo RSV infekciju. Zaključak istraživanja je da u slučaju trombocitoze u početnom stadiju respiratorne infekcije treba misliti na respiratorni sincicijalni virus kao patogenog uzročnika (59).

Ovim istraživanjem nije ustanovljena značajna razlika u raspodjeli bolesnika s obzirom na referentne vrijednosti CRP-a i prisutnost pneumonije niti ovisnost o kisiku. Istraživanjem provedenim u Austriji 2003. godine utvrđeno je da ne postoje statistički značajna razlika CRP-a kod djece s RSV pozitivnim i RSV negativnim bronhiolitisom (60).

U provedenom istraživanju, Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost dobi pri dijagnozi RSV bronhiolitis i trajanja bolesti s hematološkim parametrima. Utvrđeno je da djeca starije dobi, imaju veće vrijednosti eritrocita i % neutrofilnih granulocita, a niže vrijednosti MCV, MCH, MCHC, RDW, trombocita, MPV, % monocita i % bazofilnih granulocita. Što su više vrijednosti MCV, MCH i trombocita, a niže vrijednosti MPV, to je i dulje trajanje bolesti. Korejskim istraživanjem iz 2016. godine istraživana je povezanost abnormalne koncentracije trombocita i respiratornih infekcija. Učestalost abnormalne koncentracije trombocita povećavala se s dobi djeteta te su bolesnici s abnormalnom koncentracijom trombocita ostajali u bolnici dulje od onih s normalnom koncentracijom

trombocita (61). Taj rezultat u skladu je s našim koji povezuje višu koncentraciju trombocita i dulje trajanje bolesti, ali se razlikuje od našeg rezultata da starija djeca imaju nižu koncentraciju trombocita.

Hipoteza ovog istraživanja potvrđena je. Trombociti, eritrociti, MPV, MCV i MCH imaju utjecaj na ishod i trajanje bolesti u djece s akutnim bronhiolitisom uzrokovanim respiratornim sincicijalnim virusom, a C-reaktivni protein nema. Doprinos ovog istraživanja predikcija je ishoda i trajanja bolesti u djece s RSV bronhiolitisom, ovisno o elementima krvne slike.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih provedenim istraživanjem mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Svi ispitanici koji imaju pneumoniju imaju vrijednosti MPV u referentnom rasponu.
- 33 % ispitanika bez pneumonije ima MPV ispod referentnog raspona, a 3 % iznad referentnog raspona.
- Ispitanici ovisni o kisiku imaju niže vrijednosti eritrocita od onih koji nisu ovisni o kisiku.
- 52 % ispitanika ovisnih o kisiku imaju vrijednosti trombocita iznad referentnog raspona.
- CRP nije povezan s prisutnošću pneumonije i ovisnosti o kisiku.
- Djeca starije dobi, imaju veće vrijednosti eritrocita i % neutrofilnih granulocita, a niže vrijednosti MCV, MCH, MCHC, RDW, trombocita, MPV, % monocita i % bazofilnih granulocita.
- Što su više vrijednosti MCV, MCH i trombocita, a niže vrijednosti MPV, to je i dulje trajanje bolesti.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj je ovog istraživanja ispitati povezanost hematoloških parametara s dobi djeteta, prisutnosti pneumonije, ovisnosti o kisiku i trajanju bolesti. Također, cilj je istražiti prediktivnu vrijednost elemenata kompletne krvne slike i C-reaktivnog proteina na težinu kliničke slike, trajanje bolesti i ishod liječenja kod oboljele djece.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na 100 djece liječene na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega tijekom vremenskog razdoblja od 22. siječnja 2010. do 2. prosinca 2021. godine. Podaci o pacijentima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije te statistički obrađeni u MedCalc® Statistical Software version 20.100.

**REZULTATI:** Za razliku od ispitanika bez pneumonije, svi ispitanici koji imaju pneumoniju imaju vrijednosti MPV u referentnom rasponu. S obzirom na ovisnost o kisiku, značajno su niže vrijednosti eritrocita te značajno više bolesnika ima vrijednosti trombocita iznad referentnog raspona u skupini koja je ovisna o kisiku, u odnosu na ispitanike koji nisu ovisni o kisiku. CRP nije povezan s prisutnošću pneumonije i ovisnosti o kisiku. Što su više vrijednosti MCV, MCH i trombocita, a niže vrijednosti MPV, to je i dulje trajanje bolesti.

**ZAKLJUČAK:** Trombociti, eritrociti, MPV, MCV i MCH imaju utjecaj na ishod i trajanje bolesti u djece s akutnim bronhiolitisom uzrokovanim RSV-om, a C-reaktivni protein nema.

**KLJUČNE RIJEČI:** bronhiolitis; C-reaktivni protein; hematološki parametri; respiratorni sincicijalni virus

## 9. SUMMARY

**THE ANALYSIS OF HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS CAUSED BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS**

**OBJECTIVES:** The objective of this study was to investigate the correlation between hematological parameters and the age of the child, the presence of pneumonia, oxygen dependence and the duration of the disease. Furthermore, the aim was to investigate the predictive value of the elements of the complete blood count and C-reactive protein on the severity of the clinical features, the duration of the disease and the outcome of treatment in affected children.

**STUDY DESIGN:** Retrospective cross – sectional study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included 100 children treated at the Department of Pediatrics at Požega General Hospital from January 22, 2010 to December 2, 2021. The data was collected from medical records and statistically examined in MedCalc® Statistical Software version 20.100.

**RESULTS:** Unlike subjects without pneumonia, all subjects with pneumonia have MPV values in the reference range. With regard to oxygen dependence, erythrocyte values are significantly lower and significantly more patients have platelet values above the reference range in the oxygen-dependent group, compared to subjects who are not oxygen-dependent. CRP is not associated with the presence of pneumonia and oxygen dependence. The higher the values of MCV, MCH and platelets, and the lower the values of MPV, the longer is the duration of the disease.

**CONCLUSION:** Platelets, erythrocytes, MPV, MCV and MCH have an influence on the outcome and duration of the disease in children with acute bronchiolitis caused by RSV, but C-reactive protein does not.

**KEY WORDS:** bronchiolitis; C-reactive protein; hematological parameters; respiratory syncytial virus



## 10. LITERATURA

1. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*. 2019;74:986-993.
2. Beem M, Wright FH, Hamre D, Egerer R, Oehme M. Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children. *N Engl J Med*. 1960;263:523-30.
3. Taussig LM, Landau L, Le Souef P, Morgan WJ, Martinez FD, Sly P. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2. izd. Philadelphia: Mosby; 2008.
4. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94-99.
5. Smilja Kalenić i sur. *Medicinska mikrobiologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
6. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology*. 26. izd. New York: McGraw – Hill Companies; 2013.
7. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017.
8. Mardešić D, i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
9. Torok EM, Moran E, Cooke FJ. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2017.
10. Erickson EN, Bhakta RT, Mendez MD. *Pediatric Bronchiolitis*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519506/>. Datum pristupa: 13. 04. 2022.
11. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7. izd. Philadelphia: Elsevier; 2014.
12. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-24.
13. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, i sur. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15:111-8.
14. Marcdante KJ, Kliegman RM. *Nelson essentials of pediatrics*. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2019.

15. Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*. 2018;7:1000-1322.
16. Ghazaly MMH, Abu Faddan NH, Raafat DM, Mohammed NA, Nadel S. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1229-1234.
17. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;319(7):698-710.
18. Justice NA, Le JK. Bronchiolitis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/>. Datum pristupa: 25. 04. 2022.
19. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R., Rasmussen ZA, Zar HJ, i sur. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416.
20. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, i sur. Global Respiratory Syncytial Virus-Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):229-237.
21. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, i sur. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):984-991.
22. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, Scheltema NM, Mazur NI, Nair H, i sur. Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):665-670.
23. McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 8. izd. St. Louis: Elsevier; 2019.
24. Lewinson W. Review of medical microbiology and immunology. 14. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
25. Baker CJ, ur. Red book atlas of pediatric infectious diseases. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2017.
26. Ljubin – Sternak S. Suvremena dijagnostika virusnih infekcija dišnog sustava; 2021. Dostupno na adresi: [https://stampar.hr/sites/default/files/2021-05/ljubin\\_sternak\\_-\\_suvremena\\_dg.pdf](https://stampar.hr/sites/default/files/2021-05/ljubin_sternak_-_suvremena_dg.pdf). Datum pristupa: 21. 06. 2022.

27. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573086/>. Datum pristupa: 21. 06. 2022.
28. Bottau P, Liotti L, Laderchi E, Palpacelli A, Calamelli E, Colombo C, i sur. Something Is Changing in Viral Infant Bronchiolitis Approach. *Front Pediatr.* 2022;10:865977.
29. Jerath N. Viral Bronchiolitis in Children: Less is More. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(11):1219-1220.
30. Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2019;104(6):564-576.
31. Paluch L. Identifying and managing bronchiolitis. *JAAPA.* 2020;33(9):12-15.
32. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6(11):1045-1056.
33. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
34. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. *Physiology, Acute Phase Reactants.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>. Datum pristupa: 25. 06. 2022.
35. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(3):599-622.
36. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician.* 2015;92(11):1004-11.
37. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(1):75-83.
38. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, i sur. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545–1555.
39. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, i sur. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017;195(1):96-103.
40. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics.* 2015;135(1):24-31.

41. Mansbach JM, Hasegawa K, Henke DM, Ajami NJ, Petrosino JF, Shaw CA, i sur. Respiratory syncytial virus and rhinovirus severe bronchiolitis are associated with distinct nasopharyngeal microbiota. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1909-1913.
42. Janahi I, Abdulkayoum A, Almeshwesh F, Alkuwari M, Al Hammadi A, Alameri M. Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):139.
43. Al Shibli A, Nouredin MB, Al Amri A, Iram D, Narchi H. Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. *Open Respir Med J.* 2021;15:7-13.
44. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics.* 2010;126(2):285-90.
45. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka – Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074.
46. Ergül AB, Torun YA, Uytun S, Aslaner H, Kısaaslan AP, Şerbetçi MC. Reduction in mean platelet volume in children with acute bronchiolitis. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(1):40-5.
47. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Suner A. The role of mean platelet volume in the early detection of acute bronchiolitis: A prospective study. *Clin Respir J.* 2018;12(10):2513-2518.
48. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis.* 2013;17(9):678-80.
49. Yilmaz Z, Eralp O, Ilcol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Vet Clin Pathol.* 2008;37(2):159-63.
50. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):1009-13.
51. Ekiz F, Gürbüz Y, Basar Ö, Aytekin G, Ekiz Ö, Sentürk ÇŞ, i sur. Mean platelet volume in the diagnosis and prognosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(4):441-4.
52. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(9):749-56.

53. Wiwanitkit V, Soogarun S, Saksirisampant W, Suwansaksri J. Platelet parameters in subjects infected with hookworm. *Platelets*. 2003;14(6):391-3.
54. Matowicka-Karna J, Panasiuk A, Kemona H. Estimation of platelet function state in the course of trichinella spiralis infection. *Rocz Akad Med Bialymst*. 1998;43:110-16.
55. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):23604.
56. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12):28745.
57. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):239-246.
58. Bilavsky E, Yarden – Bilavsky H, Shouval DS, Fisch N, Garty BZ, Ashkenazi S, et al. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(1):39-41.
59. Kubota M, Maeda H, Yoshimoto J, Kobayashi K, Usami I, Yamaoka K. Thrombocytosis at an early stage of respiratory tract viral infection. *Acta Paediatr*. 2005;94(3):364-6.
60. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):475-6.
61. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Kim GY. Correlation Between Abnormal Platelet Count and Respiratory Viral Infection in Patients From Cheonan, Korea. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(3):185-9.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **Ana Šomoljanski**

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Hutlera 4, 31 000 Osijek

### **Osobni podatci**

Datum i mjesto rođenja: 30. travnja 1997., Tett nang, Njemačka

E-mail: anasomoljanski@gmail.com

### **Obrazovanje**

- 2004. – 2012. Osnovna škola Frana Krste Frankopana, Osijek
- 2012. – 2016. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku
- 2016. – 2022. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine